Encyclopédie Médico-Chirurgicale 11-001-G-10

Fonction endocrine du cœur

W Gonzalez
JB Michel

Résumé. – *Le cœur synthétise et sécrète deux hormones (stockées dans des granules de sécrétion), l'« atrial natriuretic peptide » (ANP) et le « brain natriuretic peptide » (BNP), lesquels régulent en aiguë l'homéostasie hydrosodée grâce à leur propriété natriurétique. La distension des myocytes est le principal stimulus de leur sécrétion. Leurs taux plasmatiques (ANP, BNP) sont des marqueurs hormonaux de sévérité de l'insuffisance cardiaque et ont une valeur pronostique de mortalité. Cependant, malgré des taux élevés de ces peptides lors de l'insuffisance cardiaque, cette pathologie est caratérisée par une rétention sodée ; de même lors d'une potentialisation des taux endogènes des peptides (inhibiteurs de l'endopeptidase neutre [NEP : « neutral endopeptidase »]), il existe un échappement rénal aux peptides natriurétiques. Des études expérimentales et cliniques sont encore nécessaires pour affiner la part relative des taux plasmatiques de chaque peptide lors d'une surcharge cardiaque et pour mieux comprendre le phénomène d'échappement aux peptides natriurétiques, en particulier lors de l'insuffisance cardiaque chronique.*

Mots-clés : *insuffisance cardiaque, homéostasie hydrosodée, système endocrine, compartimentation, marqueur pronostique.*

Introduction

En 1956, deux expériences distinctes apportèrent la preuve que le cœur est un organe endocrine. La première fut l'observation au microscope électronique de coupes de cœur de cochon d'Inde mettant en évidence la présence de granules de sécrétion dans l'oreillette, lesquels étaient en revanche absents dans le ventricule. L'autre expérience fut réalisée par Henry et Pearce lesquels, par gonflement d'un ballon à l'intérieur de l'oreillette d'un chien, observèrent une augmentation de la diurèse chez l'animal [18]. Ces deux résultats amenèrent à supposer l'existence d'un composé présent dans les granules des oreillettes ayant des propriétés physiologiques à distance, la définition même d'un facteur endocrine. Il fallut 25 ans avant qu'une expérience déterminante ne vienne ouvrir la voie de la recherche sur la fonction endocrine du cœur et les effets des peptides natriurétiques. En 1981, de Bold et al injectèrent des homogénats d'oreillettes à des rats anesthésiés, produisant une diurèse et une natriurèse rapides, abondantes et brèves [10]. Ainsi, les granules des oreillettes contiennent une substance, plus tard appelée *atrial natriuretic peptide* (ANP), ayant des propriétés natriurétiques. Parce que le cœur est le site de synthèse de l'ANP, substance transporté par le sang vers ces organes-cibles, le cœur est à considérer comme un organe endocrine et l'ANP comme un peptide endocrine.

Structure de l'ANP et du BNP

La séquence peptidique complète de l'ANP a été déterminée en 1984 après clonage de l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) codant pour l'ANP humain et de rat. Le peptide Ser99-Tyr126 *(fig 1)* est actuellement considéré comme la forme active circulante de l'ANP chez l'homme. Ce peptide de 28 acides aminés contient une boucle de 17 acides aminés fermée par un pont disulfure indispensable à son activité biologique *(fig 1)*. Il devint clair que l'ANP faisait partie d'une famille de peptides comprenant d'autres membres qui restaient à découvrir. En 1988, un peptide avec des propriétés natriurétiques fut isolé du cerveau de porc. Ce polypeptide de 32 acides aminés contenait une boucle de 17 acides aminés et fut dénommé *brain natriuretic peptide* (BNP). Ce nom devint vite trompeur lorsqu'il fut démontré que le ventricule cardiaque était le principal site de production du BNP *(fig 1)*. Le BNP est codé par un gène distinct de l'ANP [22].

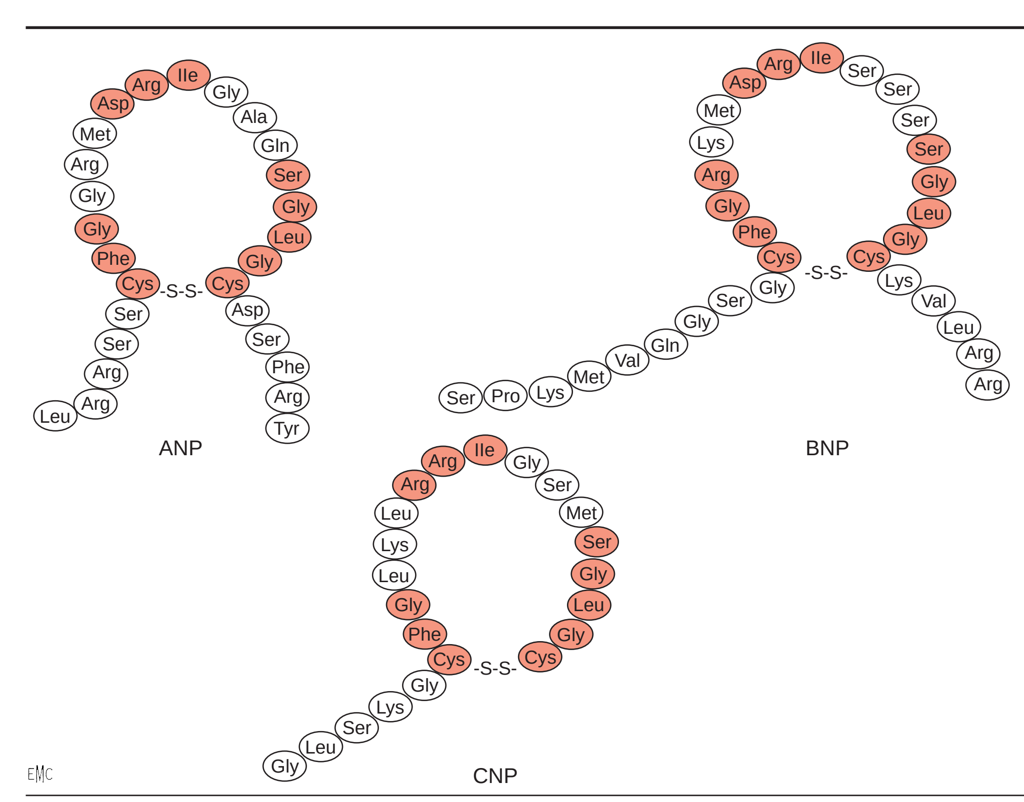
La recherche pour d'autres isoformes de l'ANP amena en 1990 à la purification, à partir de cerveau de porc, d'un troisième polypeptide de cette famille baptisé *C-type natriuretic peptide* (CNP) *(fig 1)*. Il existe deux formes, le CNP-53 et le CNP-22, qui sont respectivement composées de 53 et 22 acides aminés. Le CNP est détecté en grandes quantités dans le cerveau, dans le fluide cérébrospinal, également dans le ventricule humain ainsi que dans les cellules endothéliales [22]. Le quatrième membre de la famille, l'urodilatine, isolé d'urines humaines, est codé par le même gène que l'ANP mais prolongé de quatre acides aminés dans sa partie N-terminale. Ce peptide est synthétisé et sécrété par les cellules du tube distal [33].

Synthèse et sécrétion de l'ANP et du BNP

Chez l'homme, le gène de l'ANP est localisé sur le bras court du chromosome 1 ; il se compose de trois exons et deux introns. La transcription de l'acide ribonucléique messager (ARNm) de l'ANP produit une préprohormone de 151 acides aminés. Par clivage d'une séquence signal de 24 acides aminés, un polypeptide de 126 acides

Walter Gonzalez : Enseignant-chercheur.
Jean-Baptiste Michel : Directeur de recherche.
Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), unité de recherche U460, remodelage cardiovasculaire, centre hospitalier universitaire Xavier Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Gonzalez W et Michel JB. Fonction endocrine du cœur. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Cardiologie, 11-001-G-10, 2001, 8 p.



1 *Structure des peptides natriurétiques. Les acides aminés en rosé représentent ceux qui sont communs aux trois peptides.*
ANP : « atrial natriuretic peptide » ; BNP : « brain natriuretic peptide » ; CNP : « C-type natriuretic peptide ».

aminés est produit, le pro-ANP, lequel est la forme de stockage dans les granules de sécrétion. Le clivage du pro-ANP par une sérine protéase donne deux produits équimolaires, l'ANP circulant biologiquement actif et un fragment peptidique N-terminal inactif.

Il existe une relation directe entre la pression auriculaire et la sécrétion d'ANP. Lang et al [26], sur un modèle de cœur isolé et perfusé de rat, ont montré que chaque augmentation de pression auriculaire droite de 1 mmHg s'accompagne d'une augmentation de relargage de l'ANP de l'ordre de 38 %. Ultérieurement, il a été démontré que le principal déterminant de la sécrétion d'ANP est la tension pariétale et que les variations de pression intervenaient par l'intermédiaire de l'étirement des myocytes cardiaques [54].

Le système de signalisation intracellulaire principalement impliqué dans la régulation de la sécrétion d'ANP est probablement le système des inositols phosphates et des protéines kinases C (PKC). Dans le myocyte cardiaque, le système prédominant de mobilisation du Ca^{++} conduisant à la contraction phasique est le système de dépolarisation membranaire définissant l'automaticité cardiaque, induisant l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et le couplage excitation-contraction. Cette physiologie moléculaire et cellulaire sélectionnée pour son efficacité à induire une contraction et une relaxation phasique s'oppose à une physiologie où l'induction du signal calcique est en rapport avec la liaison ligand-récepteur ou l'étirement, induisant la production d'inositols phosphates et une cascade de phosphorylations, conséquence de l'activation des PKC. Le myocyte cardiaque auriculaire a probablement une physiologie intermédiaire associant ces deux voies de signalisation.

Dans les surcharges hémodynamiques ventriculaires, en particulier lorsqu'elles s'accompagnent d'insuffisance cardiaque, l'ensemble du ventricule est recruté pour synthétiser et sécréter l'ANP [27]. Ce phénomène de recrutement ventriculaire ou d'hyperplasie cellulaire pour la sécrétion d'ANP a été démontré dans différents modèles de surcharges cardiaques ainsi que chez l'homme, incluant les surcharges de volume, les surcharges de pression et l'infarctus expérimental du myocarde [7, 27]. Dans l'insuffisance cardiaque expérimentale, il semble que les ventricules puissent devenir la principale source de production d'ANP, quantitativement plus importante que les oreillettes. Lors de la distension chronique des cavités cardiaques, comme dans l'insuffisance cardiaque, d'autres tissus distendus, extracardiaques, comme les vaisseaux pulmonaires, peuvent être également un site de production d'ANP.

Tableau I. – Taux plasmatiques d'« atrial natriuretic peptide » (ANP) et de « brain natriuretic peptide » (BNP) dans différentes pathologies cardiovasculaires.

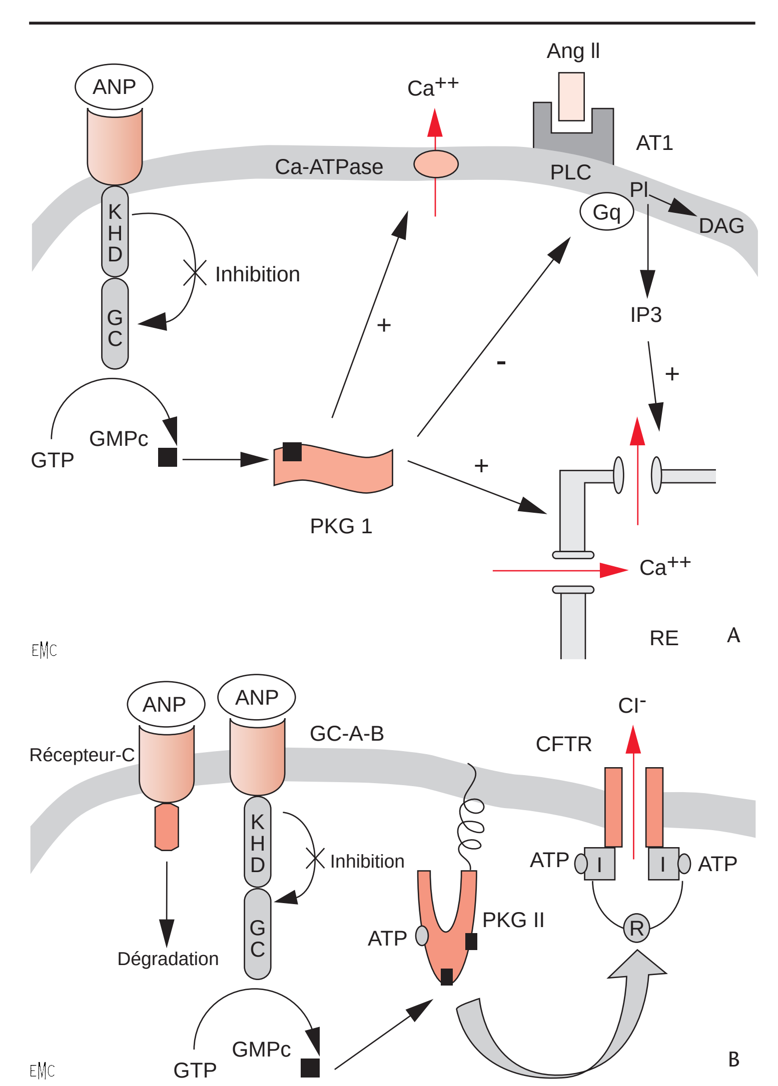
Pathologie	ANP	BNP
Hypertension essentielle	+	+
Tachycardies	++	+
Infarctus	+++	+++
Dysfonctionnement diastolique	++	++
Sténose mitrale	++	++
Sténose aortique	+	+++
Cardiomyopathie dilatée	+++	++++
Cardiomyopathie hypertrophique :		
- non obstructive	++	+++
- obstructive	++	++++
Insuffisance cardiaque :		
- à l'admission	+	+++
- pendant la récupération	+	++++
Insuffisance rénale chronique :		
- pas de dialyse	++	++
- dialyse	+++	+++

Les croix (+) indiquent une augmentation relative des peptides par rapport aux témoins. + : 3 fois ; ++ : 3 à 10 fois ; +++ : 10 à 30 fois ; ++++ : plus de 30 fois.

Les déterminants de la régulation de la synthèse du BNP n'ont pas été étudiés de façon aussi intensive que pour l'ANP, mais il semble tout du moins que le principal stimulus soit mécanique, et comme pour l'ANP, l'étirement des myocytes, le facteur déterminant [54]. Un résultat récent a montré qu'un étirement des myocytes ventriculaires, in vitro, induit l'expression du BNP via la p38/*mitoten-activated protein kinase* (MAPK), laquelle active le facteur de transcription NF-κB (*nuclear factor kappa B*), connu pour être un facteur sensible à l'état redox de la cellule [29].

Dans l'insuffisance cardiaque sévère, l'augmentation du BNP plasmatique est dix fois supérieure à celle de l'ANP *(tableau I)*. Nakagawa et al [36] ont montré que lors d'une surcharge ventriculaire, l'expression du BNP est très précoce par rapport à l'ANP et laisse supposer que le BNP pourrait être une hormone « d'urgence » dans ce type de situation.

Dans l'insuffisance cardiaque, le CNP est augmenté dans les oreillettes et les ventricules, alors que son taux plasmatique n'est pas modifié, suggérant plutôt un rôle paracrine du peptide au niveau cardiaque. Des résultats récents montrent que le BNP (400 ×)



2 *Schéma des mécanismes moléculaires mis en route lors de la liaison de l'« atrial natriuretic peptide » (ANP) à ses récepteurs en fonction de la cible cellulaire.*
A. Cellule musculaire lisse (CML). La liaison de l'ANP à ses récepteurs guanylates cyclases A ou B (GC-A, -B) lève l'inhibition exercée par le domaine « kinase homology domain » (KHD) et permet la synthèse de GMPc. Ce dernier va activer la protéine kinase G de type I (PKG-I) qui, à son tour, va agir sur différentes cibles qui sont dans la CML, le calcium-adénosine triphosphatase (Ca-ATPase) membranaire et/ou le réticulum sarcoplasmique induisant une baisse du calcium intracellulaire et donc la relaxation. La PKG-I peut également inhiber la production d'inositols phosphates (IP3) en découplant le récepteur à un agoniste constricteur, tel que l'angiotensine II (AngII), de l'activité phospholipase C (PLC). AT1 : récepteur à l'angiotensine II ; DAG : diacylglycérol ; GTP : guanosine triphosphate.
B. Cellule épithéliale. La liaison de l'ANP à ses récepteurs actifs GC-A-B induit la production de GMPc, laquelle va activer la protéine kinase de type II (PKG-II) qui, à son tour, va phosphoryler le « cystic fibrosis transmembrane conductance regulator » (CFTR) au niveau de son domaine régulateur (R), provoquant la sortie de chlore. La liaison de l'ANP aux récepteurs de clairance (récepteur-C) provoque son internalisation et sa dégradation, quel que soit le type cellulaire considéré. ATP : adénosine triphosphate.

et l'ANP (20 ×) sont capables d'augmenter de façon considérable la production de CNP par les cellules endothéliales, suggérant une action vasculaire locale possible de l'ANP et du BNP, via la production de CNP [8].

Récepteurs de l'ANP et du BNP

Actuellement, trois types de récepteurs aux peptides natriurétiques ont été clonés : deux biologiquement actifs, les guanylates cyclases particulaires A et B (GC-A et GC-B), et un troisième, considéré comme un récepteur de clairance, le C-récepteur *(fig 2)*.

Les récepteurs GC-A et GC-B possèdent un segment extracellulaire (44 % d'homologie) reconnaissant l'ANP, un court segment transmembranaire et une région intracellulaire constituée de deux domaines distincts. Un domaine (250 acides aminés) contenant l'activité GC responsable de la synthèse du guanosine monophosphate cyclique (GMPc), second messager des peptides natriurétiques. Le deuxième domaine intracellulaire (domaine pseudokinase) est constitué de 280 acides, avec des homologies de séquences avec les séquences *kinase homology domain* (KHD) présentes sur les récepteurs à fonction kinase, comme le récepteur à l'*epithelial growth factor* (EGF). La fixation d'un des peptides sur les récepteurs GC-A ou GC-B induit un changement de conformation, enlevant l'inhibition exercée par le domaine pseudokinase sur le site enzymatique, permettant ainsi la production de GMPc à partir de guanosine triphosphate (GTP) [1, 22]. Le troisième récepteur des peptides natriurétiques, le C-récepteur, possède une courte séquence intracellulaire de 37 acides aminés. Le C-récepteur est une des voies du catabolisme des peptides natriurétiques. Le domaine extracellulaire du C-récepteur est homologue à 30 % avec ceux des récepteurs GC-A et GC-B.

L'affinité des différents peptides vis-à-vis des récepteurs a pu être définie grâce à l'utilisation de peptides tronqués. C'est l'ANP qui est l'agoniste le plus puissant, en termes d'effet biologique, du récepteur GC-A, tandis que le CNP est 700 fois moins puissant, le BNP étant intermédiaire. En revanche, le CNP est l'agoniste le plus puissant pour le récepteur GC-B, laissant supposer que le CNP est l'agoniste naturel de ces récepteurs. Enfin, l'affinité des peptides natriurétiques pour le C-récepteur est, dans l'ordre suivant : ANP > BNP > CNP.

Des expériences de liaison ont montré la présence de très nombreux sites de liaison pour l'ANP au niveau des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales [1]. Les C-récepteurs représentent plus de 90 % de la totalité des récepteurs aux peptides natriurétiques détectés en particulier dans le cortex rénal. Au contraire, la papille et la médullaire rénales possèdent en majorité des récepteurs actifs. L'ARNm du récepteur GC-A a été détecté dans tout le néphron, en particulier dans le tube proximal. Il existe donc au niveau du rein des récepteurs actifs et des récepteurs de clairance, mais qui, au contraire du territoire vasculaire, sont différemment prédominants selon la partie rénale considérée. Ainsi, les C-récepteurs sont présents au niveau du cortex mais absents des régions papillaires, supposant un catabolisme différentiel des peptides natriurétiques par les récepteurs de clairance dans les divers compartiments rénaux.

Actions physiologiques de l'ANP et du BNP

L'objet de cette revue est de décrire la fonction endocrine du cœur dont les hormones produites sont l'ANP et le BNP. C'est pour cette raison que la suite de cette revue sera centrée sur les données actuellement disponibles sur l'ANP, et les effets du BNP seront cités lorsqu'ils seront différents des effets de l'ANP. Comme décrit précédemment, seuls l'ANP et le BNP sont synthétisés au niveau cardiaque, alors que le CNP est synthétisé essentiellement par les cellules endothéliales et l'urodilatine par le rein. Cependant, ces quatre peptides font partie d'une même famille au niveau de leur structure, mais également dans la réponse des systèmes de transduction des cellules-cibles. La différence entre ces divers peptides peut s'expliquer probablement par leur biodisponibilité en fonction de leur site de synthèse et de leur capacité à atteindre leurs cibles.

Le GMPc, formé à partir du GTP par les GC-A et les GC-B particulaires et solubles (ligand : monoxyde d'azote [NO]), se lie aux protéines kinases G (PKG) *(fig 2)*, qui deviennent alors actives et induisent la phosphorylation de nombreuses protéines. Actuellement, il existe deux isoformes des PKG. La PKG de type I est une enzyme soluble qui transduit de nombreux effets des peptides natriurétiques et du NO au niveau des cellules vasculaires, en particulier la vasorelaxation.

La PKG de type I est très abondante dans les cellules musculaires lisses, effectrices de la vasomotricité, alors que sa présence dans les cellules endothéliales reste controversée. Au niveau des cellules musculaires lisses, la PKG de type I active phosphoryle le récepteur aux inositols phosphates et les phospholambams, provoquant une baisse du calcium intracellulaire ; la PKG-I peut également baisser le calcium en phosphorylant des cibles à fonctions plus spécifiques comme les canaux calcique-voltage-dépendants, en activant l'échangeur Na^+/Ca^{++}, en inhibant la phospholipase C et en activant des canaux K^+-calcium-dépendants [30, 46].

La PKG de type II est une enzyme membranaire essentiellement présente dans les cellules épithéliales où elle transduit l'effet de l'entérotoxine de *Escherichia coli*, de la guanyline, peptide intestinale et des peptides natriurétiques au niveau rénal, en stimulant la conductance au chlore du régulateur *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) *(fig 2)*. La PKG-II paraît médier l'effet inhibiteur de l'ANP sur la sécrétion de rénine, sur l'activation de la réabsorption d'eau et de sodium par l'angiotensine II au niveau du tube proximal et également inhiber l'absorption du chlore (Cl^-) dans l'anse ascendante de Henlé, provoquant une augmentation de la diurèse et de la natriurèse [30, 46].

Les peptides natriurétiques ont un large et disparate éventail d'effets pharmacologiques à différents niveaux du système cardiovasculaire. En plus de son action natriurétique, l'ANP est capable de dilater les artères et les veines. L'ANP inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone à différents niveaux, ainsi que le système nerveux sympathique par stimulation vagale afférente. Des données récentes suggèrent le potentiel de l'ANP à bloquer la croissance des cellules endothéliales et musculaires lisses, ainsi qu'un rôle possible dans l'apoptose des cardiocytes. Les effets du BNP connus de nos jours sont similaires à ceux décrits pour l'ANP avec des différences de magnitude.

EFFETS RÉNAUX DE L'ANP

L'action principale de l'ANP sur le rein est une augmentation rapide et transitoire de l'excrétion de sodium et d'eau. De façon similaire, l'ANP induit également une augmentation de l'excrétion de phosphate, de calcium, de magnésium, de chlore et de GMPc [5], tout particulièrement lorsque les taux plasmatiques sont au-dessus des concentrations physiologiques.

Les effets de l'ANP sur le rein sont complexes, directs et indirects. De façon relativement claire, l'ANP plasmatique, filtré au niveau glomérulaire, active les GC-A et les GC-B particulaires, générant du GMPc, et augmente la filtration glomérulaire. Les premiers résultats, établissant un lien entre l'élévation de la filtration glomérulaire et celle de la natriurèse provoquée par le peptide, furent réalisés avec des bolus ou des perfusions d'ANP à des doses supraphysiologiques (10 à 50 ng/kg/min). L'effet de l'ANP au niveau du glomérule à ces doses s'explique d'une part, par l'élévation du coefficient d'ultrafiltration glomérulaire et d'autre part, par l'augmentation de la fraction de filtration. Néanmoins, l'augmentation de la filtration glomérulaire ne peut expliquer à elle seule la natriurèse induite par l'ANP. L'effet natriurétique et diurétique de l'ANP peut être indépendant d'une modification du taux de filtration glomérulaire en agissant directement ou indirectement sur la réabsorption de sodium dans les différents segments tubulaires lorsque l'ANP est administrée à faible dose (0,1 à 1 ng/kg/min). Des doses de 3 à 6 ng/kg/min d'ANP confirment un effet proximal avec une diminution dans la réabsorption distale de sodium [6]. Ces études indiquent l'importance des doses dans l'interprétation d'un effet physiologique de l'ANP. L'ANP est un peptide hydrophile de petit poids moléculaire filtré par le rein, il peut se retrouver dans les urines initiales et ainsi être présent dans les différents segments du néphron. Le mécanisme responsable de l'effet de l'ANP au niveau du tube proximal reste mal compris. Au niveau du tube collecteur, divers mécanismes ont été retrouvés [5] impliquant à la fois la création d'un gradient de pression entre la vasa recta et la lumière tubulaire favorable à la réabsorption sodée, le lavage des solutés dans la médulla et l'inhibition de l'action de la vasopressine [5].

Un point important à noter est que l'effecteur probable du GMPc, produit après action du peptide, est la kinase G de type II dans les cellules épithéliales. Cette isoforme épithéliale des kinases G diffère par ses cibles moléculaires de la kinase G de type I, présente dans les cellules musculaires lisses. La kinase G de type II a été décrite initialement dans les cellules épithéliales digestives où elle phosphoryle le CFTR et augmente l'excrétion apicale de chlore [12]. Cette isoforme est présente dans les différents segments du néphron incluant le pôle apical de l'anse ascendante de Henlé, dans les cellules juxtaglomérulaires sécrétrices de la rénine et sur la bordure en « brosse » du tube proximal [30]. La kinase G de type II pourrait être l'effecteur moléculaire du système ANP-guanylate cyclase-GMPc dans la partie proximale du néphron et influencer le taux de chlore urinaire [30, 46].

Dans ce contexte de l'action endoluminale des peptides natriurétiques, il est à noter leur effet inhibiteur sur la sécrétion de rénine. Un effet direct de l'ANP sur les cellules myoépithéloïdes de l'artériole efférente au glomérule a été proposée. Néanmoins, un tel effet nécessiterait une perméabilité particulière de l'endothélium dans le segment artériolaire, ce qui n'est pas à exclure. Une autre possibilité est une action indirecte de l'ANP, via des modifications de concentrations ioniques urinaires, en particulier de chlore, au niveau de la macula densa. En effet, la sécrétion de rénine est couplée à la concentration luminale en sodium et de chlore, via le cotransport $Na^+{\cdot}K^+/2Cl^-$ (BSC-1) sensible au bumétanide. Plus la concentration de sodium et de chlore augmente dans la lumière, plus il y en a de réabsorbé par le cotransport, plus la sécrétion de rénine est freinée. Des résultats récents obtenus chez la souris et le rat à l'aide de l'étude de l'interaction entre des inhibiteurs du cotransporteur $Na^+{\cdot}K^+/2Cl^-$ (lasilix et bumétanide) et la potentialisation des taux endogènes de l'ANP (inhibiteurs de la *neutral endopeptidase* [NEP]), apportent des arguments supplémentaires pour une action indirecte de l'ANP, en interagissant par voie endo-urinaire avec le fonctionnement de la macula densa [16].

Toutes ces données, filtration des peptides, apparition d'une peptidurie corrélée à la natriurèse lors de sa potentialisation, interaction avec le fonctionnement de la macula densa, suggèrent un effet endoluminal de l'ANP sur le néphron. Cet effet étant essentiellement glomérulaire et proximal. Un effet basolatéral n'est pas à exclure, cependant il nécessiterait une perméabilité particulière de l'endothélium des capillaires péritubulaires pour ces peptides.

EFFETS VASCULAIRES DE L'ANP

Lors de la découverte des propriétés natriurétiques des extraits d'oreillettes, d'autres auteurs ont montré un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses dans des préparations in vitro. L'action vasorelaxante de l'ANP est médiée par la production de GMPc, laquelle peut alors induire une cascade de phosphorylations par l'intermédiaire de l'activation de la protéine kinase G de type I [30, 46]. La kinase G est présente en grande quantité dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Sa présence dans les cellules endothéliales reste controversée. Dans les cellules musculaires lisses, la baisse du calcium intracellulaire, induit par la production de GMPc via l'activation de PKG I, aboutit à la relaxation. Le GMPc produit dans la cellule n'y reste pas. Il est excrété (« égressé ») hors de la cellule par un mécanisme actif pouvant se faire contre un gradient de concentration [17]. Le GMPc intracellulaire est dégradé par des phosphodiestérases (PDE) spécifiques du GMPc. In vivo, l'administration d'ANP entraîne une augmentation du GMPc plasmatique, lequel est corrélé aux taux plasmatiques d'ANP [2, 3]. Le taux de GMPc plasmatique est principalement en rapport avec l'action de l'ANP sur ses récepteurs endothéliaux, tandis que le GMPc (tissulaire) de la paroi vasculaire reflète préférentiellement l'action du monoxyde d'azote sur la GC soluble dans les cellules musculaires lisses [2, 3]. Ces résultats vont à l'appui d'une compartimentation des systèmes plasmatiques et tissulaires, en particulier celle du système ANP. Néanmoins, le rôle du CNP d'origine endothéliale reste à préciser dans ce schéma.

Les résultats sont divergents quant à l'attribution exclusive d'un mécanisme GMPc dépendant de l'effet relaxant de l'ANP. En effet, l'utilisation d'un antagoniste (HS-142-1), spécifique des récepteurs GC actifs sur anneaux aortiques, bloque la production de GMPc mais n'empêche pas l'effet vasodilatateur de l'ANP [19, 47]. Un autre mécanisme proposé pour l'action de la kinase G, activée par le GMPc, est l'inhibition de l'activité phospholipase C (PLC). En effet, l'ANP inhibe la production d'inositols phosphates après stimulation de la PLC par des agonistes constricteurs tels que l'angiotensine II, par un mécanisme de découplage entre le récepteur à l'angiotensine II et sa voie de transduction. Cependant l'ANP, quel que soit son mécanisme d'action, doit, pour exercer son effet vasodilatateur, atteindre la cellule musculaire lisse isolée de la circulation par la barrière endothéliale. L'action de l'ANP sur la cellule endothéliale induit la production de GMPc activement excrétée dans la circulation ou alors dégradée par les PDE intracellulaires, probablement sans jamais atteindre les cellules sous-jacentes. De plus, l'ANP circulant est rapidement dégradé par les cellules endothéliales qui possèdent à leur surface les systèmes responsables du catabolisme de l'ANP, les C-récepteurs et la NEP. Récemment, il a été montré que l'application topique de l'ANP (bain de surfusion) induisait une relaxation sur des artérioles de crémaster de rat, tandis qu'une injection intraveineuse était sans effet [41], suggérant l'importance de la biodisponibilité de l'ANP, face à ses cibles cellulaires, et de la compartimentation du système vasculaire [16]. Dans ce sens, des résultats récents indiquent que l'ANP et le BNP sont capables d'augmenter l'expression et la sécrétion du CNP par les cellules endothéliales, suggérant un effet paracrine du CNP sur les cellules musculaires lisses [38].

MODULATION DES EFFETS DE L'ANP

Il est admis que l'effet natriurétique de l'ANP peut être modulé par de nombreux facteurs dont l'état de la balance sodée, la pression de perfusion rénale, le degré d'activation du système orthosympathique, le degré d'activation du système rénine-angiotensine et la concentration d'angiotensine II intrarénale [13].

Dans l'insuffisance cardiaque, il a été montré une augmentation d'expression des PDE qui, de par leurs fonctions régulatrices des taux de nucléotides cycliques intracellulaires, peuvent moduler les effets des peptides natriurétiques. Les inhibiteurs de PDE spécifiques de l'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc) ont montré chez l'homme des effets inotropes dans l'insuffisance cardiaque. De façon intéressante, la combinaison d'un inhibiteur de PDE (énoximone) et d'un bêtabloquant a montré son efficacité dans une étude chez des patients en insuffisance cardiaque de type IV, réfractaires à d'autres traitements [11]. Le rôle des PDE dans l'échappement aux peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque a été suggéré à l'aide de modèles expérimentaux. Dans ces études, l'inhibition de la PDE-V, spécifique du GMPc, permet de restaurer la réponse natriurétique à l'ANP dans différentes situations pathologiques, dont l'insuffisance cardiaque [28, 51].

INTÉRÊTS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DE L'ANP ET DU BNP

Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années dans deux domaines importants de la pratique médicale : le premier concerne le développement des inhibiteurs de la NEP comme agent thérapeutique, l'autre domaine concerne la signification clinique du dosage des peptides natriurétiques circulants.

Le premier dosage radio-immunologique de compétition pour les taux circulants d'ANP fut rapporté dès la détermination de la structure de l'ANP et a mis en évidence la nécessité d'extraire le peptide avant son dosage. Les taux plasmatiques chez le volontaire sain, rapportés par plusieurs laboratoires, se situent dans une fourchette qui va de 10 à 60 pmol/mL [43]. La grande amplitude de cette fourchette de concentrations reflète des différences méthodologiques, en particulier dans la procédure d'extraction et la spécificité des anticorps.

Une élévation des taux plasmatiques d'ANP a été systématiquement trouvée chez des patients ayant une maladie cardiaque dont les causes sont variables, en particulier lors de tachycardie, sténose mitrale ou aortique et des cardiomyopathies dilatées. Les taux d'ANP circulants sont corrélés à la sévérité de l'atteinte cardiaque et ils peuvent atteindre des niveaux très élevés dans l'insuffisance cardiaque (1 000 pg/mL) *(tableau I)*. L'ANP et le BNP plasmatiques sont de bons marqueurs hormonaux de sévérité du dysfonctionnement ventriculaire gauche. L'amélioration de la symptomatologie fonctionnelle des paramètres hémodynamiques sous l'effet du traitement de l'insuffisance cardiaque est, de plus, bien corrélée avec la baisse des taux plasmatiques de l'ANP et du BNP. L'ANP est d'ailleurs reconnu comme un facteur pronostique indépendant, au même titre que la classe fonctionnelle de la New York Heart Association et que l'importance de l'hyperexcitabilité ventriculaire gauche.

Le BNP plasmatique provient majoritairement des ventricules. Chez le volontaire sain, les taux plasmatiques d'ANP sont plus élevés que ceux du BNP, tandis que dans l'insuffisance cardiaque les taux de BNP sont similaires, voire légèrement plus élevés, que ceux de l'ANP. L'augmentation des taux plasmatiques d'ANP est associée à une élévation de la charge auriculaire, alors qu'une forte augmentation des taux circulants d'ANP et de BNP suggèrent une élévation de la charge auriculaire et ventriculaire dans des situations telles que la sténose mitrale ou une cardiomyopathie dilatée. Lors d'une sténose mitrale, les taux plasmatiques d'ANP sont plus élevés que ceux du BNP ; tandis que, lors d'une cardiomyopathie dilatée associée à une augmentation de la charge auriculaire et ventriculaire, les taux des deux peptides sont fortement augmentés *(tableau I)*.

Les premières études sur la signification pronostique des taux circulants d'ANP chez des patients en surcharge cardiaque examinant les courbes de survie et les taux d'ANP ont montré que des taux élevés d'ANP étaient corrélés à une baisse de la survie par rapport à des taux normaux ou légèrement augmentés. Chez des patients en insuffisance cardiaque, le fragment N-terminal du pro-ANP apparaît comme un meilleur marqueur pour déterminer les patients avec un haut risque de décès après un infarctus. Récemment, il a été montré, dans une analyse multivariable, que le fragment N-terminal du pro-ANP est un facteur de prédiction indépendant de la mortalité cardiovasculaire, même lorsque sont inclus d'autres variables telles que l'âge, d'autres indices prédictifs de sévérité et d'hypertrophie ventriculaire gauche [15, 40]. Le fragment N-terminal du pro-ANP est probablement un indicateur plus sensible de la sécrétion à long terme de l'ANP, du fait de sa plus longue demi-vie plasmatique. Cependant, des travaux récents suggèrent que le BNP est un meilleur marqueur de mortalité dans l'insuffisance cardiaque. Darbar et al [9], mesurant l'ANP et le BNP 3 jours après un infarctus du myocarde, ont montré que l'ANP plasmatique était un bon marqueur du risque de survenue d'un infarctus du myocarde symptomatique, tandis que le BNP était un marqueur indépendant de la mortalité cardiovasculaire. Dans une autre étude, Omland et al [39] ont mesuré les valeurs plasmatiques d'ANP, du fragment N-terminal du pro-ANP et du BNP comme des marqueurs du fonctionnement du ventricule gauche, et ont suivi la courbe de survie après un infarctus du myocarde. Les résultats de cette équipe confirment que les trois peptides sont de puissants marqueurs de la mortalité cardiovasculaire et que les taux de BNP apportent des informations additionnelles indépendamment du dysfonctionnement ventriculaire gauche. Une autre étude réalisée par une équipe japonaise confirme ces résultats [52].

L'ANP et le BNP sont donc de bons marqueurs de la surcharge cardiaque, en particulier le BNP, plus sensible à une modulation du patron d'expression génique du myocyte cardiaque. Il pourrait traduire un déplacement de la signalisation excitation-mobilisation du calcium, impliqué dans la contraction rythmique du muscle cardiaque vers une signalisation plus « tonique » de la mobilisation du calcium, en rapport avec l'étirement des myocytes cardiaques. De ce fait, les taux d'ANP et de BNP sécrétés, ainsi que l'augmentation de leur biosynthèse au niveau ventriculaire, sont probablement des marqueurs plus sensibles aux conséquences

cardiaques de la surcharge hémodynamique qu'à l'augmentation de masse cardiaque, quelle que soit sa méthode de mesure. Les taux d'ANP et de BNP traduisent directement la plasticité moléculaire des myocytes cardiaques au cours des phénomènes de surcharges hémodynamiques : plus la charge sur chaque myocyte est élevée, plus le taux de peptides est élevé. Il traduit également un déplacement dans le système de signalisation intramyocytaire vers un rôle plus important, voire pathologique, joué par la voie des phospholipases et des PKC.

Le dosage du second messager de l'ANP, le GMPc, molécule stable, est facilement réalisé à partir d'urine (sans extraction préalable) et à partir de plasma. Les taux plasmatiques et urinaires de GMPc sont corrélés à ceux de l'ANP circulant et sont augmentés dans l'insuffisance cardiaque, tant expérimentale qu'humaine [34]. Des expériences chez l'animal ont montré une corrélation entre les taux urinaires de GMPc et la sévérité de l'insuffisance cardiaque [34].

Du fait de ces effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire, l'ANP a été utilisé à des fins thérapeutiques potentielles dans les pathologies cardiaques. Les résultats des premières études utilisant l'ANP en perfusion ont été conflictuels. En effet, selon ces différentes études, l'ANP était présenté comme un vasodilatateur ou un vasoconstricteur coronarien. Comme nous l'avons vu précédemment, l'ANP participe au sein de la boucle de régulation comprenant le système sympathique, le système rénine-angiotensine et l'arginine-vasopressine, au contrôle de l'homéostasie hydrosodée en physiologie et physiopathologie, ainsi qu'à la régulation de la pression artérielle. En raison des propriétés décrites de l'ANP dans des situations physiopathologiques, de nombreux chercheurs et cliniciens ont rapidement imaginé de faire de l'ANP un outil thérapeutique. Malheureusement, sa structure peptidique n'a pas permis d'obtenir une molécule avec une demi-vie plus longue et encore moins une forme orale. Une façon élégante d'augmenter les taux endogènes est de bloquer son catabolisme.

Catabolisme et potentialisation de l'ANP et du BNP endogènes

L'ANP est rapidement métabolisé dans la circulation avec une demi-vie chez l'homme de l'ordre de 2-3 minutes. Le rein est l'organe le plus impliqué dans le catabolisme du peptide. En effet, une néphrectomie bilatérale permet à la fois de diminuer de moitié le volume de distribution et la clairance, tout en multipliant par deux la demi-vie de l'ANP. Dans ce mécanisme de clairance rénale, la filtration glomérulaire du peptide joue un rôle prédominant. En physiologie, l'ANP est presque indétectable dans les urines, renforçant le rôle d'un catabolisme du peptide filtré au niveau du tubule proximal et non une simple élimination de celui-ci.

La liaison de l'ANP avec le C-récepteur entraîne une internalisation, puis une hydrolyse lysosomiale de celui-ci. Il existe des antagonistes spécifiques des C-récepteurs qui, administrés chez l'animal, augmentent les taux d'ANP de deux à trois fois avec une baisse de la pression artérielle et une augmentation de la natriurèse plus inconstante. Cependant, ces antagonistes présentent les mêmes inconvénients que l'ANP lui-même, c'est-à-dire une nature peptidique avec une demi-vie courte, obligeant une administration en perfusion et l'impossibilité d'avoir une forme orale.

Le potentiel thérapeutique de l'ANP ou de ses analogues est limité par leur nature peptidique, leur production endocrine et leur faible biodisponibilité pour certaines de leurs cibles potentielles. Après la découverte de l'implication de la NEP (EC 2.3. 24.11 NEP, qui n'est autre que l'enképhalinase du fait de son implication dans le catabolisme des enképhalines) dans le catabolisme de l'ANP, des études ont été menées pour potentialiser les taux endogènes du peptide. La NEP est essentiellement localisée au pôle apical des cellules épithéliales du tube contourné proximal, où elle dégrade les peptides filtrés au niveau glomérulaire. L'inhibition périphérique de la NEP s'accompagne d'une diurèse et d'une natriurèse [45]. Elle s'accompagne d'une augmentation du taux de GMPc et de l'apparition de l'ANP dans les urines. Cette apparition d'une peptidurie traduit certainement le blocage de la NEP urinaire et la protection de l'ANP de sa dégradation par l'enzyme dans le compartiment urinaire [42]. Un inhibiteur de la NEP non éliminé dans les urines n'induit pas d'effet natriurétique.

Chez le volontaire sain, l'administration d'un inhibiteur de la NEP potentialise les effets natriurétiques de l'ANP exogène, avec une baisse modeste de la pression systolique, tout en diminuant son catabolisme [44]. L'administration aiguë, seule, d'un inhibiteur de la NEP provoque une augmentation de l'excrétion urinaire de GMPc et d'ANP, de la fraction excrétée en sodium et de l'ANP plasmatique. La potentialisation des effets de l'ANP exogène, par l'inhibition de la NEP, provoque également une baisse de l'activité rénine, des taux d'aldostérone et d'angiotensine II plasmatiques [44]. Chez l'homme, l'inhibition de la NEP seule induit une augmentation détectable de l'ANP plasmatique. Aucune étude ne rapporte de perte de potassium ni de baisse de la pression artérielle. L'administration d'un inhibiteur de la NEP à des patients hypertendus, dans un protocole en double aveugle contre placebo en groupes parallèles pendant 28 jours, n'a provoqué aucune modification de la pression artérielle ni de l'excrétion sodée, alors que les taux plasmatiques d'ANP avaient doublé [4]. L'administration d'un inhibiteur de la NEP pendant 4 jours induit une natriurèse transitoire (premières 24 heures) qui se transforme en une antinatriurèse (3 jours suivants), alors que l'ANP et le GMPc urinaires et plasmatiques sont augmentés pendant le traitement sans modification de la pression artérielle [44]. Dans cette étude, il a été retrouvé une activation retardée de systèmes presseurs tels que le système rénine-angiotensine.

Dans l'insuffisance cardiaque humaine, un inhibiteur de la NEP produit une élévation supplémentaire de l'ANP plasmatique ainsi qu'une augmentation de l'excrétion sodée et du GMPc urinaire [35]. De façon concordante, il est retrouvé un abaissement des pressions de remplissage, sans effet significatif sur le débit cardiaque et les résistances vasculaires [35]. Dans ces études, il y a une baisse de l'activité rénine et de la concentration d'aldostérone dans la forme modérée et sévère de l'insuffisance cardiaque. L'ensemble de ces résultats indiquent, en particulier dans des conditions de surcharge cardiaque, que l'inhibition de la NEP potentialise les effets de l'ANP endogène, surtout au niveau rénal. Néanmoins, les effets des inhibiteurs de la NEP semblent atténués (pression artérielle et excrétion sodée) dans l'insuffisance cardiaque expérimentale et humaine, malgré des taux d'ANP plasmatiques élevés. La participation de systèmes antagonistes est soupçonnée de moduler la réponse de l'inhibition de la NEP. En particulier, un des déterminants de l'action de l'ANP est l'antagonisme qu'exerce le système rénine-angiotensine. Ainsi, plusieurs équipes ont retrouvé un effet synergique des inhibiteurs de la NEP et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur la fonction rénale chez le chien, le rat et l'homme [13, 49]. Des molécules « mixtes » capables d'inhiber la NEP et l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec des affinités de l'ordre du nanomolaire sont actuellement en développement.

Dans l'insuffisance cardiaque, les taux du BNP sont augmentés de façon plus importante que l'ANP lui-même. Dans une étude chez des patients en insuffisance cardiaque, l'administration du BNP induit une augmentation de la natriurèse avec une créatinémie soutenue et une baisse de la pression artérielle sans modification de la charge cardiaque [24]. La potentialisation du BNP par inhibition de la NEP chez des patients en insuffisance cardiaque produit une augmentation de la natriurèse, de l'excrétion urinaire de GMPc avec modification de la pression artérielle sans modification des taux de rénine, norépinéphrine et de la surcharge cardiaque [25].

Un des paradoxes dans des situations d'augmentation importante des taux d'ANP plasmatiques (insuffisance cardiaque ; inhibiteurs de NEP ; perfusion du peptide) est la désensibilisation du rein aux peptides natriurétiques. En effet, dans l'insuffisance cardiaque, les taux d'ANP peuvent être multipliés par dix ainsi que les taux plasmatiques et urinaires de GMPc. L'augmentation en parallèle du GMPc indique que la désensibilisation n'est problablement pas due à une baisse des activités GC particulaires. Comme nous l'avons vu

(cf supra), une des hypothèses pour expliquer cet échappement est une augmentation de l'activité des PDE spécifiques du GMPc, qui a été montrée élevée dans l'insuffisance cardiaque. Cette désensibilisation pourrait aussi impliquer des phénomènes de contre-régulation tout au long du néphron, augmentant la réabsorption hydrosodée. En physiologie comme dans l'insuffisance cardiaque, avec des taux élevés d'ANP, le peptide joue un rôle tonique dans le maintien de la filtration glomérulaire et l'excrétion sodée, il n'en demeure pas moins que la stimulation chronique de sa sécrétion est associée à une rétention hydrosodée d'autant plus importante que le taux d'ANP est élevé. Cette désensibilisation chronique du système pourrait être en rapport avec le mode d'action proximale dans le néphron du peptide et des contre-régulations plus distales telles que l'augmentation d'expression et d'activité des cotransporteurs. Ainsi, plusieurs travaux récents soutiennent cette hypothèse en montrant une augmentation d'expression du cotransport $Na^{+} \cdot K^{+}/2Cl^{-}$ dans l'insuffisance cardiaque expérimentale [31] et une action de l'ANP pendant l'inhibition de la NEP rénale avec différentes fonctions épithéliales (sécrétion de rénine, expression de cotransporteurs).

Peptides natriurétiques et remodelage vasculaire

Le remodelage vasculaire met en action de nombreux facteurs hormonaux et hémodynamiques, cependant il est bien établi que les interactions cellule-cellule sont des déterminants dans le remodelage, en particulier les interactions cellule endothéliale-monocyte (macrophage) dans l'athérosclérose. L'endothélium et les macrophages sont des cibles potentielles des peptides natriurétiques du fait de la présence des récepteurs actifs à leur surface. En effet, l'ANP influence de nombreuses fonctions chez les monocytes-macrophages, en particulier l'ANP inhibe (via le récepteur GC-A) la production de nitrite, produit stable de l'oxyde nitrique, lors d'une stimulation par le lipopolysaccharide (LPS) ; cet effet est mimé par les analogues du GMPc [20, 21]. De plus, les cellules vasculaires et les monocytes-macrophages sont capables de synthétiser les peptides natriurétiques [8] et les interactions cellule-cellule augmentent les récepteurs à l'ANP. Les interactions entre cellules endothéliales-macrophages induisent l'augmentation d'expression du CNP [50]. Le système des peptides natriurétiques pourrait jouer un rôle dans l'athérosclérose. Il a été montré une augmentation de la production de CNP dans des biopsies d'artères coronaires de patients athéroscléreux, en particulier au niveau de l'endothélium, des cellules musculaires lisses et des macrophages [37].

La NEP impliquée dans le catabolisme des peptides natriurétiques est exprimée par les cellules vasculaires [14] et les macrophages [45] où son inhibition potentialise les effets de l'ANP [14, 45]. Des résultats suggérant le rôle des peptides natriurétiques dans le remodelage vasculaire proviennent d'études d'inhibition de la NEP. Une récente étude a montré l'action protectrice de l'ANP et du BNP dans la cytotoxycité des neutrophiles sur les cellules endothéliales ; cet effet est potentialisé par un inhibiteur de la NEP. Dans cette même étude, dans un modèle d'ischémie-reperfusion chez le chien, un inhibiteur de la NEP supprime l'adhésion des neutrophiles dans le myocardium ischémié par potentialisation de l'ANP et du BNP [32]. Dans une étude réalisée chez le lapin athéroscléreux, l'administration d'un inhibiteur de la NEP limite la formation de la plaque et l'accumulation du cholestérol au niveau de l'aorte par potentialisation du CNP [23]. Une autre étude confirme le potentiel athéroprotecteur des inhibiteurs de la NEP dans le même modèle d'athérosclérose chez le lapin et rapporte également le maintien d'une relaxation à l'acétylcholine [48]. De nombreuses études seront nécessaires pour mieux déterminer le rôle des peptides natriurétiques dans les interactions cellules inflammatoires-cellules vasculaires et leur implication dans le remodelage vasculaire.

Conclusion

La physiologie et la physiopathologie de l'ANP sont un bon exemple du fonctionnement endocrine de peptides circulants. La spécificité rénale d'action de l'ANP n'étant pas en rapport avec une expression préférentielle de ses récepteurs dans le rein, mais plus en rapport avec sa biodisponibilité au secteur plasmatique et urinaire. Cette restriction de biodisponibilité est probablement due à la fonction de barrière métabolique de l'endothélium qui exprime à sa surface les récepteurs actifs, les récepteurs de clairance et la NEP et qui, de plus, excrète le GMPc intracellulaire, qui est peu métabolisé dans le compartiment plasmatique. Cette restriction au plasma permet une biodisponibilité sélective pour le néphron à travers la filtration glomérulaire [16]. Certains aspects de ce concept de compartimentation des peptides plasmatiques sont probablement applicables à d'autres peptides circulants comme l'angiotensine II ou l'arginine-vasopressine.

La découverte des corrélations entre les peptides natriurétiques et l'hémodynamique cardiaque, et les modifications structurales, ont montré le lien entre l'augmentation des taux plasmatiques, des taux de peptides natriurétiques et le dysfonctionnement cardiaque. De nombreuses études suggèrent que les taux d'ANP et de BNP pourraient être des marqueurs du dysfonctionnement ventriculaire gauche. Cependant, il existe des controverses pour déterminer quel peptide devrait être préférentiellement mesuré, probablement le BNP, plus sensible, et quelle est la valeur pronostique des taux de ces peptides dans les pathologies cardiaques. Sur le premier point, il faut garder à l'esprit que l'augmentation des taux d'ANP et de BNP, chez les patients avec une pathologie cardiaque, est généralement associée à l'élévation des taux des précurseurs, et donc les taux de ces différents peptides sont corrélés entre eux et ont la même signification. Cependant, en fonction de la pathologie, des différences dans les taux d'élimination peuvent amener à des différences dans la part relative de l'augmentation de chaque peptide dans le plasma. Par conséquent, dans une certaine mesure, le peptide à mesurer dépend de la maladie étudiée (tableau I) ; de ces faits, il est difficile de faire une généralisation, mais des travaux récents suggèrent que, dans les cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche et dans l'appréciation prédictive de la mortalité dans les cas d'atteinte cardiaque sévère, le BNP paraît être un marqueur plus sensible que le fragment pro-ANP, et ces deux derniers plus sensibles que l'ANP lui-même [53]. Le BNP semble également un marqueur dans le pronostic de survie chez les patients âgés [53]. Les taux plasmatiques des peptides natriurétiques seuls ont une valeur pronostique limitée, ils doivent être interprétés avec d'autres paramètres cliniques. Malgré cette limitation, les taux des peptides natriurétiques peuvent apporter des informations utiles sur la structure et la fonction cardiaque. Ils traduisent la plasticité moléculaire d'expression et de signalisation dans les myocytes cardiaques en rapport avec l'augmentation de la charge hémodynamique.